

• 诊治分析 •

肺癌化疗药物相关不良反应回顾性分析

徐春霞, 姜小琴, 毛瑜

【关键词】 肺癌; 化疗药物; 不良反应; 质量评估

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.02.029

【中图分类号】 R969.3 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)02-0243-04

据 2020 年全球数据统计, 肺癌发病率位居第二, 死亡率位居第一^[1]。而国内的情况则更加严峻, 其发病率和死亡率均为第一^[2]。化疗是肺癌治疗的主要手段之一, 而化疗药物毒性大, 极易发生药物不良反应, 成为除疾病本身之外影响肺癌患者生存质量的又一重大因素^[3]。因此, 通过高质量的不良反应报告数据来探究该类药物不良反应发生特点, 据此寻求防治方法是提高肺癌患者生活质量的重要途径。本文对江山市人民医院近 10 年的肺癌药物不良反应内容和报告质量进行回顾性分析, 了解其发生特点和报告质量水平, 为临床及早识别和有效防治提供参考, 也为提高报告质量提供思路, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集 2013 年 1 月至 2023 年 7 月本院上报至国家药品不良反应监测系统的不不良反应报告, 提取原患疾病为肺癌且发生不良反应的药物为化疗药物的报告数据。本研究获得江山市人民医院伦理委员会审批, 本研究豁免签署知情同意书。

1.2 方法 采用 Excel 软件对报告中的患者信息、药品种类、给药途径等信息进行分类整理, 使用《浙江省药品不良反应病例报告质量评估评分标准(2018 年修订)》分别对 2019 年以来本院自发上报的报告和经临床药师审核补充后的报告进行评分, 所有报告无加分情况, 未予统计, 且对真实性无异议, 仅统计评分规则中的规范性和完整性, 总分 100 分,

分数越高代表质量越高。

1.3 统计方法 采用 SPSS 26.0 统计软件进行分析, 计量资料以均数±标准差表示, 采用 *t* 检验; 计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不良反应报告上报情况 2013 年 1 月至 2023 年 7 月本院上报至国家药品不良反应监测系统的肺癌化疗药物不良反应报告共 79 例, 其中严重不良反应 50 例(63.29%), 普通不良反应 28 例(35.44%)新的普通不良反应 1 例(1.27%)。临床医师上报 52 例(65.82%), 药师上报 27 例(34.18%)。

2.2 患者年龄及性别分布情况 79 例报告中男 74 例(93.67%), 女 5 例(6.33%), 男女比例 14.8:1。年龄 49~82 岁, 其中 < 65 岁 37 例, 发生严重不良反应 19 例(51.35%); ≥ 65 岁 42 例, 发生严重不良反应 31 例(73.81%), < 65 岁与 ≥ 65 岁发生严重不良反应差异有统计学意义($\chi^2=4.27, P < 0.05$)。

2.3 不良反应发生时间 79 例报告中不良反应发生时间相差较大, 最快的仅用药后 15 min, 最长的达 33 d, 不同药品发生不良反应的高峰时间不同, 大部分集中发生在用药后第 6~10 天, 这段时间也是严重不良反应的好发时间, 位居第 2, 见表 1。

2.4 给药途径 79 例报告中给药途径有两种, 最多的是静脉滴注, 高达 77 例(97.47%), 其余为口服, 仅有 2 例(2.53%)。

2.5 累及器官及临床表现 肺癌患者化疗后最常累及的系统是血液系统, 临床表现主要是骨髓抑制, 且多为严重不良反应, 依托泊苷、顺铂和卡铂是引起骨髓抑制排名前 3 位的药物。其次是呼吸系统和消化系统, 呼吸系统表现多为骨髓抑制伴发, 消化系统反

基金项目: 浙江省医学会临床医学科研专项资金项目(2022ZYC-A251)

作者单位: 324100 浙江省江山, 江山市人民医院

通信作者: 徐春霞, Email: 466348706@qq.com

应中的腹泻出现 2 例严重反应,余未见有严重报告,主要由顺铂和伊立替康引起,顺铂是造成恶心、呕吐的主要药品,其 5 例报告中均有恶心、呕吐症状;伊立替康是造成腹泻的主要药品,其 5 例报告中均有腹泻症状,见表 2。

2.6 报告质量评分比较 本院自 2019 年开始由临床药师对自发上报的药品不良反应进行统一审核,选取该时段 50 例不良反应原始报告和经临床药师审核补充后的报告进行评分,结果显示审核补充后的报告总评分高于自发原始报告($P<0.05$),见表 3。

3 讨论

本研究结果显示肺癌患者化疗后不良反应多为已知的,新的不良反应仅占 1.27%,这与有关研究数据不符^[4-5]。究其原因可能有以下几点:一是对新的不良反应敏感度不够,当患者出现某些症状,尤其较轻微的,不易被察觉,也不会与药物使用产生关联,

肺癌患者本身就可能合并多种基础疾病,新出现的症状首先考虑的就是患者自身因素,因此就失去发现新不良反应的机会。二是对“可疑即报”的上报原则认知度不高,新的不良反应本身就难以与药物产生肯定的因果关联,然而较多医务人员对这种不太确定的情况认为是不能上报的。据有关调查显示,医务人员对不良反应上报的认知程度较低,尤其是基层医院,漏报现象严重^[6-7]。三是管理上存在漏洞,新的与严重不良反应上报数据在工作考核中是混合计算的,只要总数据达标即可,对于化疗药物来说,已知严重不良反应占比已经很高,仅上报这一类就可使考核达标。新的不良反应向来是不良反应监测工作的重心,因此,建议根据不同原因有针对性的培训,提高培训效率,并完善管理机制,努力提高该类不良反应的上报率。

本研究结果显示不良反应发生时间差距较大,快则几分钟,慢则一个月,这为不良反应的防治带来

表 1 不良反应发生时间分布情况

发生时间	例数	占总数百分比(%)	本时段严重不良反应[例(%)]	药品(例数)
0 ~ 1 h	1	1.27	0	顺铂(1)
2 ~ 24 h	6	7.59	1(16.67)	伊立替康(3)、吉西他滨(2)、顺铂(1)
25 h 至 5 d	16	20.25	6(37.5)	伊立替康(5)、顺铂(3)、吉西他滨(3)、卡铂(2)、依托泊苷(2)、替吉奥(1)
6 ~ 10 d	32	40.51	28(87.5)	卡铂(7)、依托泊苷(6)、顺铂(5)、吉西他滨(4)、伊立替康(3)、多西他赛(2)、白蛋白紫杉醇(2)、紫杉醇(2)、培美曲塞(1)
11 ~ 15 d	7	8.86	5(71.4)	依托泊苷(3)、顺铂(2)、卡铂(1)、培美曲塞(1)
16 ~ 20 d	6	7.59	4(66.7)	依托泊苷(3)、顺铂(2)、奈达铂(1)
21 ~ 25 d	7	8.86	4(57.1)	顺铂(2)、白蛋白紫杉醇(2)、依托泊苷(1)、卡铂(1)、吉西他滨(1)
26 ~ 30 d	2	2.53	0	卡铂(1)、白蛋白紫杉醇(1)
31 ~ 35 d	2	2.53	2(100)	卡铂(1)、吉西他滨(1)

表 2 累及器官及临床表现情况

累及器官或系统	临床表现	总例数[例(%)]	严重不良反应(例)	药品(例数)
血液系统	骨髓抑制	51(64.56)	48	依托泊苷(14)、顺铂(10)、卡铂(9)、吉西他滨(5)、伊立替康(5)、白蛋白紫杉醇(3)、多西他赛(2)、紫杉醇(2)、培美曲塞(1)
消化系统	恶心、反酸、 呕吐、腹泻	12(15.19)	2	顺铂(5)、伊立替康(5)、依托泊苷(1)、吉西他滨(1)
周围神经系统	麻木、针刺 样疼痛	3(3.80)	0	卡铂(1)、吉西他滨(1)、白蛋白紫杉醇(1)
呼吸系统	肺部感染	13(16.46)	0	顺铂(5)、依托泊苷(3)、伊立替康(2)、白蛋白紫杉醇(1)、多西他赛(1)、卡铂(1)
全身反应	乏力、纳差、 晕厥	6(7.59)	0	奈达铂(1)、伊立替康(1)、依托泊苷(1)、顺铂(1)、卡铂(1)、紫杉醇(1)
肝胆疾病	肝功能异常	5(6.33)	0	卡铂(2)、吉西他滨(2)、培美曲塞(1)
眼部	流泪异常	1(1.27)	0	吉西他滨(1)
皮肤及附属器官	皮疹、瘙痒、脱发	6(7.59)	0	吉西他滨(2)、卡铂(1)、顺铂(1)、替吉奥(1)、伊立替康(1)
肾	肾功能不全	1(1.27)	0	白蛋白紫杉醇(1)

表 3 不良反应报告各项指标评分比较

指标	自发原始 报告	审核补充 后的报告	t 值	P 值
报告类型	5.76±0.82	6.00±0.00	2.37	< 0.05
报告时限	—	—	—	—
不良反应名称	7.32±1.18	7.96±0.28	3.73	< 0.05
药品信息总分	13.68±2.30	21.88±0.48	24.68	< 0.05
通用名称	5.48±1.96	7.00±0.00	5.48	< 0.05
批准文号	0.48±0.86	2.00±0.00	12.50	< 0.05
剂型	—	—	—	—
生产厂家	0.16±0.54	2.00±0.00	24.09	< 0.05
生产批号	0.38±0.86	3.00±0.00	21.54	< 0.05
给药途径和用法用量	2.98±0.14	3.00±0.00	1.01	> 0.05
用药原因	1.20±0.99	1.88±0.48	4.37	< 0.05
原患疾病	—	—	—	—
关联性评价	2.34±1.26	3.00±0.00	3.70	< 0.05
过程描述总分	46.50±3.00	48.94±0.42	5.69	< 0.05
原患疾病及病情描述	2.64±0.78	2.94±0.42	2.39	< 0.05
用药情况	2.78±0.42	3.00±0.00	3.70	< 0.05
不良反应发生时间	—	—	—	—
采取措施干预时间	2.52±1.11	3.00±0.00	3.06	< 0.05
终结时间	—	—	—	—
临床表现	7.28±2.03	8.00±0.00	2.51	< 0.05
必需的生命体征	7.68±1.58	8.00±0.00	1.43	> 0.05
严重的必需的辅助检查	—	—	—	—
严重的动态变化	4.8±0.99	5.00±0.00	1.43	> 0.05
治疗措施	4.8±0.61	5.00±0.00	2.32	< 0.05
治疗后效果	—	—	—	—
其他缺项	4.64±0.99	6.64±0.78	11.22	< 0.05
总分	84.94±4.75	99.12±1.56	20.05	< 0.05

注：“—”表示该指标审核前后一致

难度，因此归纳分析不良反应的高发时段有助于临床实施重点监护。本研究结果显示在肺癌患者化疗后第 6 ~ 10 天是不良反应的高发时段，且该时段也较易发生严重不良反应，多由卡铂、依托泊苷和顺铂引起。由前可知，卡铂、依托泊苷和顺铂正是引起骨髓抑制最常见的 3 种药物，而根据骨髓的生理特点，骨髓造血细胞数的低谷多出现在用药后第 7 ~ 14 天^[8]，这可能就是第 6 ~ 10 天成为不良反应高发时段的原因之一。用药后第 2 ~ 5 天出现不良反应的比例排名第二，这个时段的不良反应多由伊立替康和顺铂引起。伊立替康肠毒性高，引起的腹泻有两种，分为发生在 24 h 内的急性腹泻和 24 h 后的迟发性腹泻，而最常见的是迟发性腹泻，发生率高达 90%^[9]。顺铂所致的胃肠道反应多为迟发性呕吐，常于化疗后第 2 ~ 3 天达高峰^[10]。因此，以上可能是多由这两种药品引起的不良反应易发生在用药后第 2 ~ 5 天

的原因之一。不同的药品不良反应的高发时段有所不同，临床上可根据不同药品的特性加强高发时段的监护。

药品上市前仅少数群体参与不良反应的短期监测，而上市后的监测是安全监管的重要支撑，可弥补上市前的不足，为整顿、遴选及淘汰药品提供依据^[11]。然而，这需要高质量的报告为前提。近年来，随着不良反应监测工作的深入推进，不良反应上报数量显著增加^[12]，医疗机构是该项工作的主力军^[13]。因此，提高医疗机构的报告质量就显得非常重要。有学者建议药学人员参与到不良反应监测工作中，比如配备临床药师，这有助于推动该项工作的高效开展^[13]。本院自 2018 年成为浙江省首批药品不良反应监测哨点医院以来，采取多项干预措施来提高报告质量，其中临床药师有着举足轻重的作用。本院不良反应主要由医师、护士和药师自发上报，由临床药师审核补充后统一上报至国家平台。本研究结果显示经临床药师审核补充后的报告质量明显提高，其中药品信息的填写是短板，多数原始报告中存在商品名与通用名混淆、批准文号和生产批号缺项、生产厂家缺项或填写不全等问题。造成这些现象的原因可能有很多，据笔者分析，一是临床医师对药品信息的定义不够了解，不知道商品名和通用名的区别，不知道哪个是批准文号哪个是生产批号；二是缺乏查询途径，不良反应上报绝大部分并非立即上报，当事件发生一段时间后再回头查找相关信息有一定难度，尤其对于药品信息，临床医师缺乏检索端口；三是对上报要求不熟，不知道必需填哪些内容，加上临床工作繁忙，只要能报上去即可。这些重要信息的缺失加重了不良反应审核人员的工作负担，甚至造成一些有价值的报告无效。因此，有必要尽快提高医疗机构不良反应上报的报告质量，针对以上原因，建议强化培训，尤其是临床医护人员，还可完善软硬件设施，通过设置报告提交规则来提醒上报内容的缺失。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J].CA Cancer J Clin, 2021, 71 (3):209-249.

- [2] ZHENG R S, ZHANG S W, ZENG H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. Journal of the National Cancer Center, 2022, 2(1):1-9.
- [3] BLAGDEN S P, COOK A D, POOLE C, et al. Weekly platinum-based chemotherapy versus 3-weekly platinum-based chemotherapy for newly diagnosed ovarian cancer (ICON8): quality-of-life results of a phase 3, randomised, controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(7):969-977.
- [4] 刘宝生,周秀丽,宫凯凯. 山东省 8566 例新的药品不良反应报告分析[J]. 中国药房, 2021, 32(4):475-479.
- [5] 张博,郭代红,刘思源,等. 1374 例铂类抗肿瘤药相关严重药品不良反应报告分析及风险信号挖掘[J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(2):105-110.
- [6] 吴飞华,余辉,王叶遵. 基层医院药品不良反应漏报情况调查与原因分析[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(2):147-149.
- [7] 周鹏,祝红英,崔岚. 某三级甲等医院医务人员药品不良反应上报情况及漏报原因调查分析[J]. 中国药房, 2017, 28(36):5056-5059.
- [8] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治专家共识(2019 年版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019, 11(12):86-92.
- [9] 杨雷,廖洪,徐克强. 伊立替康致迟发性腹泻的机制和治疗进展[J]. 中国医药导报, 2015, 12(32):30-33.
- [10] 姜文奇,巴一,冯继锋,等. 肿瘤药物治疗相关恶心呕吐防治中国专家共识(2019 年版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019, 11(11):16-26.
- [11] ONAKPOYA I J, HENEGHAN C J, ARONSON J K. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature[J]. BMC Med, 2016, 14(1):10-11.
- [12] 吴娜,苏丹,王海坤,等. 基于加权 Topsis-秩和比法评价抗肿瘤科药品不良反应报告质量[J]. 中国药物警戒, 2023, 20(1):101-105.
- [13] 张燕芬,张雪萌,张宇宾,等. 新政策背景下我国医疗机构药物警戒工作思考[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(24):2824-2828, 2832.
- 收稿日期:2023-10-15
(本文编辑:陈志翔)

孕前体质质量指数、孕期体质质量增长与母婴结局、胎盘转运效率的关联性分析

崔双, 朱士杰, 余颖, 顾雷君

【关键词】 体质质量指数; 孕前; 孕期体质质量增长; 母婴结局; 胎盘转运效率

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.02.030

【中图分类号】 R714.12 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)02-0246-04

孕前体质质量指数(BMI)、孕期体质质量增长是妊娠过程中两个重要的营养状态指标,已被证实与产妇产妇和新生儿的健康密切相关^[1]。孕前肥胖或超重以及孕期体质质量增长过快的孕产妇,其不良孕产结局发生风险更高,而孕期体质质量增长不足则可能导致低出生体质量儿等问题。胎盘是母体和胎儿之间的重要交换器,负责由母体向胎儿传输氧气和营养物质,同时帮助胎儿排出二氧化碳和代谢废物,胎盘转运效率是指胎盘在孕期中对氧气、营养物质等进行转运的效率,是衡量胎盘功能的重要指标。既往研究揭示了孕妇营养状况、孕期体质质量增长与胎盘的质量和功能之间的关系^[2],但对于孕前 BMI、孕期体质质量增长与胎盘转运效率之间的关系,以及其对

母婴结局的影响,相关研究报道较少。本研究旨在探讨孕前 BMI、孕期体质质量增长与妊娠结局及胎盘转运效率之间的关联性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用便利抽样的方式,选取舟山医院 2021 年 3 月至 2023 年 3 月收治的 485 例产妇作为研究对象。纳入标准:年龄 18 ~ 45 岁,有完整的产检记录及临床数据。排除标准:(1)多胎妊娠;(2)孕前有高血压、糖尿病、心脏病等慢性疾病;(3)合并恶性肿瘤、重度贫血;(4)有吸烟、酗酒等不良生活习惯;(5)孕期服用抗甲状腺药物、抗精神病药物及皮质类固醇等可能影响体质量的药物者。本研究获得舟山医院伦理委员会批准,本研究豁免签署知情同意书。

1.2 分组标准 孕妇孕前 BMI 于首次产前检查测量身高和体质量后计算得到,参照世界卫生组织成人

作者单位: 316000 浙江省舟山,舟山医院(崔双、朱士杰、余颖);舟山市妇女儿童医院(顾雷君)

通信作者: 崔双, Email: 18205808521@163.com